

## · 专 论 ·

## 肝癌经皮消融治疗

徐克成 牛立志 何卫兵 郭子倩 左建生

肝癌(包括原发性和转移性)在获得明确诊断时,多数已不适于手术切除。近年来,一些试图代替手术的经皮消融疗法应运而生(表1)。这些方法的共同特点是:微创;对小的肿瘤可根治,与手术切除相媲美;对大的或多发性肿瘤,可减少瘤负荷,为

进一步综合治疗创造条件,达到改善生活质量和延长生存期的效果<sup>[1]</sup>。

经皮酒精注射治疗(percutaneous ethanol injection therapy, PEIT)

表1 经皮局部肝肿瘤消除术

| 方法     | 作用机制      | 可行性    | 临床应用   |
|--------|-----------|--------|--------|
| 经皮注射   |           |        |        |
| 化学消融   |           |        |        |
| 酒精     | 蛋白变性/细胞脱水 | 容易     | 广泛应用   |
| 醋酸     | 蛋白变性/细胞脱水 | 容易     | 个别报告   |
| 放射性同位素 |           |        |        |
| 高温物质   |           |        |        |
| 热盐水    | 高温        | 中等     | 少数报告   |
| 蒸馏水    | 高温        | 中等     | 个别报告   |
| 化疗药    | 高温和化学毒    | 中等     | 个别报告   |
| 化疗缓释药物 | 化学毒       | 中等     | 个别报告   |
| 经皮能量输入 |           |        |        |
| 冷消融    | 冷冻和复温     | 容易     | 经验逐步增多 |
| 热消融    |           |        |        |
| 射频     | 高温        | 容易     | 经验逐步增多 |
| 激光     | 高温        | 中等     | 早期经验   |
| 微波     | 高温        | 较差     | 早期经验   |
| HIFU*  | 高温        | 国内用于临床 | —      |

\*高强度聚焦超声

PEIT在上世纪80年代开始应用于治疗肝癌。无水酒精弥散入细胞内,引起非选择性蛋白变性、细胞脱水,导致凝固性坏死,继而引起纤维化和小血管血栓形成,也促发细胞坏死。在包膜完整的瘤结节内,注入的无水酒精常常数十秒至几分钟内保持瘤内高浓度和高渗状态,迅速在瘤内弥散分布,引起肿瘤坏死。酒精很少向瘤外扩散,故对正常组织影响甚微;酒精可沿着穿刺针道扩散,虽然可伤及少量正常肝组织,但却减少瘤细胞种植的危险。

PEIT主要适用于瘤结节大小不超过3 cm,数目不超过3个的肝癌,特别适用于因反复进行化学栓

塞治疗,肿瘤营养动脉遭破坏和少血管型肝癌(不能滞留碘油者)。表浅的、邻近大血管的肝癌作PEIT时应慎重,但并非禁忌。PEIT的绝对禁忌证为无法纠正的凝血异常、难治性腹水和肝外转移<sup>[2]</sup>。

PEIT常在超声引导下进行,每周2次,连续4~6次。对于2 cm大小的癌结节,单次以2~5 ml为宜;对于大于3 cm的癌瘤,每次注射量可多达30~40 ml。常同时给予门静脉分支内注射。

几乎所有资料均表明PEIT可提高小肝癌的生存率。Okuda等<sup>[3]</sup>报告3 cm以下的肝癌治疗后5年生存率在Child C级者为8.1%,在Child A级者为44.5%,而在未作特殊治疗的27例肝癌患者中,生存超过3年者仅1例。Livraghi等<sup>[4]</sup>在一份对391例

作者单位:510080 广州复大肿瘤医院

肝硬化伴单个 < 5 cm 肝癌患者所作的回顾性调查中, 比较了 PEIT 和手术后的 3 年生存率, 在 Child A 级患者分别为 79 % 和 71 %, 在 Child B 级分别为 41 % 和 40 %, 而未接受治疗的患者 3 年生存率在 Child A 级仅为 26 %, Child B 级为 13 % ( $P < 0.01 \sim 0.001$ )。Castells 等<sup>[9]</sup>比较了孤立性、大小为 4 cm 的肝癌两种治疗方法的效果, 发现虽然 PEIT 治疗组肝储备能力较差, 但 1、2、3、4 年生存率却分别达 83 %、66 %、55 % 和 34 %, 与手术切除患者生存率 (分别为 81 %、73 %、44 % 和 44 %) 几无差异。Kokoh 等<sup>[6]</sup>发现小于 2 cm 的肝癌 PEIT 或 PEIT 加肝动脉化学栓塞 (TACE) 的治疗效果与手术切除相似, 尽管非手术患者的肝功能较差, 年龄也较大。

PEIT 对大肝癌的效果不理想。有两项前瞻性随机研究: 一项比较了 PEIT 和无特殊治疗<sup>[7]</sup>, 另一项评价了 PEIT 加 TACE 和单用 TACE<sup>[8]</sup>, 两项研究均未显示 PEIT 能提高生存率<sup>[9]</sup>。

PEIT 比之转移性肝癌更适合于原发性肝癌, 这是因为后者常发生在肝硬化基础上, 肿瘤是“软”的, 而周围是“硬”的, 因此向瘤结节或其附近注射酒精, 可使酒精更能选择性弥散入瘤结节内; 但转移性肝癌时, 肿瘤多发生在周围正常的肝组织内, 转移灶是“硬”的, 周围是“软”的, 以至酒精易从肿瘤进入正常组织内<sup>[10]</sup>。此外, 原发性肝癌瘤内血管丰富, 酒精注射后小血管易发生栓塞, 引起缺血坏死<sup>[11]</sup>。

PEIT 后 5 年总复发率 (包括局部复发和新瘤灶出现) 为 64 %~98 %, 与切除术后相似。局部复发率 0 %~17 %, 主要发生于最初 2 年内。对复发瘤灶可重复进行 PEIT 治疗<sup>[12]</sup>。

PEIT 的优点是安全、价廉、容易操作并可反复进行。副作用轻微, 主要有局部疼痛、发热、酒精中毒感, 多见于每次酒精注射量超过 10 ml 者, 一般为暂时性, 无需特殊处理。

**经皮醋酸注射 (percutaneous acetic acid injection)**

醋酸与酒精一样, 可引起细胞脱水和蛋白变性, 而致组织坏死。1994 年 Ohnishi 等<sup>[13]</sup>首先报道 25 例患者共接受 82 次 50 % 醋酸瘤内注射。肿瘤大小为 3 cm 或小于 3 cm。对于直径 1~2 cm 的瘤结节每次注射 1~2 ml, 对于 2~3 cm 的瘤结节每次注射 3~4 ml。在随访期间 48 % 患者的肿瘤未见再发, 其余患者的肿瘤缩小。无严重并发症发生。治疗前血清 AFP  $\geq 200 \mu\text{g/L}$  者治疗后明显下降。2 例患者分别在 6 和 20 个月接受了手术切除, 发现肿瘤已完全

坏死。6 例在 1 年后作肝活检, 未发现残存癌组织。1 年和 2 年总生存率分别为 100 % 和 92 %。1998 年 Ohnishi 等<sup>[14]</sup>报道一项随机对照研究。60 例随机接受 50 % 醋酸瘤内注射或 PEIT, 2 年生存率分别为 92 % 和 63 %, 复发率也以前者为低, 分别为 8 % 和 37 %。Liang 等<sup>[15]</sup>对 18 例肝癌患者共 22 个癌结节 (直径 1.5~3.0 cm) 以 50 % 醋酸经皮单次注射, 注射量 4~11 ml。17 个结节在随访期内 (6~29 个月) 无复发。

### 经皮 $^{90}\text{Y}$ 微球注射

Tian 等<sup>[16]</sup>给 27 例原发性肝细胞癌和 6 例转移性肝癌患者作经皮  $^{90}\text{Y}$  微球瘤内注射。90 % 以上的肿瘤在治疗后缩小, 8 例组织学证实肿瘤完全坏死。本法有放射线照射之虞, 微球如从肝漏进腹腔, 可引起腹腔照射<sup>[17]</sup>。

### 经皮热盐水或蒸馏水注射

42℃ 以上环境可引起细胞损伤, 超过 60℃ 可引起正常肝细胞迅速死亡。由于肿瘤处于相对低氧状态, pH 较低, 因此肿瘤细胞对热较之正常细胞更为敏感<sup>[18]</sup>, 而且热盐水冷却后为生理性液体, 不像酒精或醋酸那样具有毒性, 故可用来作癌灶局部治疗, 特别适用于大的肝癌<sup>[19]</sup>。一组 20 例肝癌患者, 共 23 个癌结节, 均小于 3 cm。共接受 59 次注射, 每次 8~30 ml。在 2~36 个月随访期间, CT 显示病变呈低密度区, 范围缩小。治疗前曾作血管造影的 4 例患者于治疗后肿瘤染色消失。原来 AFP 升高者治疗后 AFP 下降。对 8 例进行肝活检, 1 例给予切除, 均显示肿瘤坏死, 无存活癌组织。随访期无局部复发。另一组 29 例患者, 瘤大小中位数为 7 cm, 经热盐水注射后, 42 % 的肿瘤退缩<sup>[20]</sup>。热蒸馏水注射也有类似效果<sup>[21]</sup>。

### 热化疗药物注射

据文献报道, 热能增强某些化疗药的细胞毒作用, 因此联合应用热和化疗药在理论上可提高常规化疗的效果<sup>[22]</sup>。用于局部消融治疗时, 温度一般不超过 45℃。但有报告治疗鳞状上皮癌, 使瘤内温度达 60.5℃, 结果获得 75 % 的肿瘤退缩率。在实验性肝癌所作的观察表明, 瘤内注射热顺铂, 引起肿瘤中心广泛性坏死, 坏死范围大于使用热蒸馏水注射<sup>[23]</sup>。本法的缺点是某些化疗药对热敏感, 例如顺铂, 在热环境下作用减低<sup>[24]</sup>。

### 局部注射化疗缓释剂

肿瘤内局部注射化疗药, 在理论上比全身化疗能获得更高的治疗浓度。但药物可迅速进入循环,

以致难以达到期望的目的。近年来,有一种缓释制剂问世,适合于局部注射。此种缓释剂由牛胶原凝胶包裹一种稳定性和均质性顺铂悬液和肾上腺素构成<sup>[25]</sup>。在一项对 58 例不能切除但局限的肝癌作的 I 期研究中发现,53 % 的病例发生肿瘤坏死<sup>[26]</sup>。本法适用于肿瘤数目少于 3 个,直径小于 7 cm,整个肿瘤体积小于 200 ml 的患者。Yu 等<sup>[27]</sup>报告 17 例接受此种治疗,随后 Gd(gadolinium)增强 T1 MR 扫描发现,88 % 的肿瘤无存活证据。药物动力学研究显示,顺铂 / 肾上腺素凝胶内顺铂释放入循环延迟<sup>[28]</sup>。

### 经皮冷消融 (cryoablation)

1979 年 Dutta 等首先在犬实验模型证明冷冻可消融大块肝组织<sup>[29]</sup>。目前应用的经皮冷消融技术系将冷探针穿过肝表面,输入致冷原 (cryogen),进行肿瘤原位消融。

-35℃ 以下低温可通过直接或间接机制引起靶细胞死亡。直接机制是指细胞内和细胞外冰晶形成和溶质转移 (solute-solvent shifts),引起细胞脱水和破裂;间接机制系指小血管闭塞引起缺血缺氧<sup>[30,31]</sup>。

该疗法的优点是<sup>[32]</sup>:①仅破坏肝内瘤组织,而保存较多未受累的组织,这对伴有肝硬化,肝储备能力差的肝癌患者尤为重要<sup>[33]</sup>;②由于流动血液的温热作用,邻近大血管的肿瘤可安全的接受冷冻治疗,而手术切除这些肿瘤是困难的<sup>[34]</sup>;③可有效地治疗多发性肝肿瘤;④其他局部疗法如射频,难以消融大于 5 cm 的肿瘤,而冷消融可治疗这些大的肿瘤;⑤死亡的肿瘤组织留在体内,可诱发抗癌细胞的免疫反应<sup>[35]</sup>。动物实验研究发现,冷消融可引起全身性炎症反应,表现为肿瘤坏死因子和白细胞介素-1 明显升高,此种反应能抑制肿瘤生长<sup>[36]</sup>;⑥冷冻可促进化疗药物进入瘤细胞内,因此有人主张在冷消融的同时应用化学药物,以破坏残余存活瘤细胞,即所谓冷化学治疗 (cryochemotherapy)<sup>[37]</sup>。

常采用液氮或氩气作为致冷原。目前多采用 Cryocare 系统俗称氩氦刀 (Endocare, Irvine, CA, USA),用常温高压氩气致冷,用常温高压氦气复温。将冷却刀 (3、5 或 8 mm) 在超声或 CT 引导下插入瘤块中心,作 2 个循环的冷却-复温。每次冷消融均要求冷却刀尖温度降到 -180℃。冷却时间取决于超声监测下所见的“冰球”状况,一般先采用最大冷却速率冷冻 15 min,然后复温 5 min,再冷却 15 min。要求肿瘤周围至少有 1 cm 正常组织同时被冷冻。大于 5 cm 的瘤块,常同时插入 2~3 根冷却刀,以保证整个肿瘤被冷冻。当冷却刀尖温度回升至

0℃ 时,拔出冷却刀,立即用纤维素胶封闭穿刺道,以保证止血。

Crew 等<sup>[38]</sup>报道 40 例肝肿瘤患者接受冷消融治疗,预期 18 个月生存率在肝癌和结直肠癌转移患者分别为 60 % 和 40 %。Lam 等<sup>[39]</sup>给 4 例曾作过治愈性肝切除的复发性肝癌患者作冷消融治疗,术后 12~23 个月全部健存。Sheen 等<sup>[40]</sup>报道肝癌患者冷消融治疗后平均生存期为 36 个月。Nakazaki 等<sup>[41]</sup>给 10 例原发性肝癌和 6 例结直肠癌肝转移作经皮冷消融,结果显示完全反应 (CR) 6 例,部分反应 (PR) 5 例,无变化 (NC) 和进展 (PD) 各 2 例。Zhou 等<sup>[42,43]</sup>报道 235 例肝癌患者接受手术中冷冻治疗,1、3 和 5 年生存率分别为 78 %、54 % 和 40 %。上述学者报道的冷消融治疗主要在手术中进行,侵袭性大,而本组病例全部接受经皮冷冻途径,属微创治疗。Ruers 等<sup>[44]</sup>随访了 30 例结直肠癌肝转移手术中冷冻治疗的效果,无瘤生存率 1 年为 35 %,2 年为 7 %,冷冻处局部复发率 9 %,总 1 和 2 年生存率分别为 76 % 和 61 %,中位生存期 32 个月。Seifert 等<sup>[45]</sup>自 1996 年起,应用冷消融治疗 71 例肝癌病人,其中 6 例为原发性肝癌,其余为转移性肝癌,主要为结直肠癌肝转移。平均每例有肿瘤 2.6 个,大小平均 3.7 cm,有 36 例联合肝切除。结果显示中位生存期在原发性和转移性肝癌分别为 28 和 29 个月,3 年生存率分别为 38 % 和 43 %,5 年生存率分别为 30 % 和 33 %。

我们应用经皮冷消融治疗 65 例肝癌,取得较好效果。在平均随访期 16 个月内,50.8 % 的病人为无瘤生存,32.3 % 带瘤生存。在 41 例随访 1 年以上的病人中,78.0 % 迄今仍生存。22 例接受冷消融治疗瘤块的活检,除 1 例外均显示为坏死或疤痕性组织。治疗前血清 AFP 升高的病例中,91.3 % 在治疗后 3~6 个月内 AFP 下降到正常或接近正常的水平<sup>[46]</sup>。

冷消融形成的“冰球”内,以中心区冷却速度最快,温度最低,对瘤细胞的破坏也最严重;而周边区冷却速度相对慢,温度也相对较高,以致可能存在存活瘤细胞,特别是邻近肝内大血管的肿瘤,因为血流可削弱冷消融的作用。存活的瘤细胞可引起肿瘤复发。为了防止肿瘤复发,有人主张联合应用 PEIT,即在冷消融破坏绝大部分肿瘤组织后,在肿瘤的周边给予 PEIT,以破坏残存的瘤组织<sup>[47]</sup>。我们对 36 例瘤块直径大于 6 cm 的患者,在冷消融后 1~2 周开始进行 PEIT 治疗。虽然由于未设对照组,难以判断其疗效,但在肝内肿瘤复发的 17 例中,仅有 3 例复发在原先冷冻部位,显然与这种联合治疗有一定关系。

冷消融联合化学栓塞治疗可提高疗效。Clavien 等<sup>[48]</sup>报道在冷消融前作化学栓塞治疗,能增加对大肝癌的疗效,并可预防出血。15 例患者接受此种治疗后,5 年生存率高达 79%。

冷消融是一种相对安全的治疗方法<sup>[49]</sup>。可发生暂时性血小板减少和低血糖,大肿瘤(大于 5 cm)患者治疗后可发生凝血异常。肿瘤如邻近膈顶部,术后可发生胸腔积液。肝包膜裂是最严重的并发症,发生在复温过程中<sup>[50,52]</sup>,多数通过保守治疗可以控制,我们曾遇到 1 例有此并发症的患者。有学者报道可并发冷休克,表现为不同程度的肾衰竭、弥散性血管内凝血和成人呼吸窘迫综合征,其发生与冷冻的组织容量(>40%)成正比,大于 6 cm 的肿瘤冷冻后易发生<sup>[53]</sup>,但我们治疗的病例中大于 10 cm 的肿瘤冷消融后并未发生此种并发症。有认为冷冻时间比之冷冻组织容量对于冷休克发生更为重要<sup>[47]</sup>。不管怎样,应积极预防这种严重并发症,对所有病例应给予利尿剂和甘露醇,碱化尿,以防止肌红蛋白尿和由此引起的肾损伤。

**经皮射频消融(percutaneous radiofrequency ablation, PRFA)**

1993 年 Rossi 等<sup>[54]</sup>首先应用 PRFA 治疗肝癌,其方法系在超声或 CT 引导下,将带有套管鞘的针型电极(15~18 G)经皮穿刺入肝内,再将电极顶端伸出鞘,使其进入肿瘤内,同时在病人臀部或背肌上放置接地电极,接通电源,射频能量便从电极发出,激活离子,产生摩擦热,引起细胞凝固性坏死。新型电极针由于针杆始终是冷的,因此不会引起正常组织损伤,只引起电极远端的组织坏死。

临床试用显示 PRFA 治疗肝癌优于 PEIT。从意大利报告的资料显示,小于 3 cm 的肿瘤 90% 以上发生完全性坏死,而 PEIT 仅引起 80% 的肿瘤坏死<sup>[55]</sup>。日本的资料显示类似结果,23 例接受 PRFA,全部肿瘤在 CT 上呈现完全性坏死,而在 PEIT 治疗的病人仅有 94% 显示肿瘤坏死<sup>[56]</sup>。美国报道 110 例肝癌病人,接受 PRFA 治疗后,在中位随访期 19 个月内,仅 3.6% 局部复发<sup>[57]</sup>。有两项前瞻性随机研究比较了 PEIT 和 PRFA,发现为了达到同样效果,后者治疗次数远少于前者<sup>[58,59]</sup>。Lencioni 等<sup>[59]</sup>比较了 PRFA 和 PEIT 的效果,完全坏死发生率分别为 91% 和 85%,局部复发率分别为 4% 和 17%。新近有一项前瞻随机研究证明 PRFA 治疗后病人生存率明显高于 PEIT 后<sup>[60]</sup>。

PRFA 的缺点有:①当瘤块靠近心脏或大血管

时,射频产生的热能易被血流带走,使治疗失败;②当病变邻近胆囊、肠或胃时,PRFA 可损伤这些脏器;③当电极顶端太热,组织碳化时,组织内阻抗增加,能量吸收减少,消融的体积相应减少;④单根电极仅能引起 1.9 cm 范围内消融,为了增加消融范围,目前多应用“多爪”(multiple-hook)型电极<sup>[60]</sup>,但最大消融不会超过 4 cm,因此,PRFA 不适于较大的肝癌<sup>[61]</sup>。

PRFA 应用的另一顾虑是肿瘤种植问题。西班牙一组 32 例接受 PRFA 治疗,4~18 个月随访期有 12.5% 的病人发生活检证实的针道种植<sup>[62]</sup>。肿瘤位于肝包膜、分化不良和甲胎蛋白的基础水平高者,易于发生种植。在拔针时对针道热凝,可减少种植的发生<sup>[63]</sup>。

**经皮微波凝固(percutaneous microwave coagulation, PMC)**

使用能产生和传导微波能量的微波凝固器,将其单极电极插入肝肿瘤内。微波可引起组织内分子尤其是水分子振荡,产生热能,进而引起电极周围组织坏死<sup>[64]</sup>。在手术中,微波用于肝癌破裂出血的止血。在经皮治疗时,系将微波电极经过 14 G 套管针,在 B 超或 CT 引导下插入肿瘤内。Seki 等<sup>[65]</sup>在 1994 年应用微波治疗 18 例小肝癌,所有的肿瘤均呈现坏死的影像学改变,1 例后来接受肝切除,显示肿瘤已完全坏死。后来,他们对微波治疗和 PEIT 作了比较,发现中等分化与未分化肝癌相比,前者比后者能获得更好的局部控制率和较高的生存率<sup>[66]</sup>。So 等<sup>[67]</sup>对 6 例肝癌患者术前 18~48 h 行 PMC 治疗,术后病理学检查发现 4 例的肿瘤呈完全性、边界清楚的凝固性坏死,2 例在坏死区外仍残存活的癌组织。Murakami 等<sup>[68]</sup>观察 9 例 3 cm 以上的肝癌,TACE 无效,应用 PMC 治疗后 5 例癌灶得到控制。Doug 等<sup>[64]</sup>发现 84% 经微波治疗的肝癌在影像学 and 活检中均无残存肿瘤的证据。

为了治疗较大的肝癌,可同时插入多根电极,有报告同时插入 7 根电极可治疗 5~6 cm 大小的肿瘤<sup>[69,70]</sup>。延长每次治疗的时间(300 s)或多次反复治疗,也有助于提高局部消融效率。

主要并发症是局部皮肤烧伤,治疗时电极周围皮肤上辅以冷生理盐水,可防止烧伤发生。

**间质激光光凝治疗(interstitial laser photocoagulation, ILP)**

ILP 的基本原理是光能被吸收后转化为热能。光可以直接被吸收,也可以被组织散开后再被吸收,

后一种吸收方式引发的穿透力更大,能量分布也更均匀。Nd:YAG 激光波长 1.64 mm,吸收率低,但分散率高,以致穿透力最强,能量分布也较均匀<sup>[71]</sup>。

热传导和转换可使其细胞毒作用发展到光线穿透周围组织的 8 mm 以外,从而引起从中心向外扩展的细胞坏死。

动物实验研究显示,正常 ILP 后在光纤顶端周围出现一边缘性的圆球形或椭圆形周围性坏死区。坏死区随着能量的增加而扩大,在 ZW 600 J 能量下,单根纤维周围坏死区最大不会超过 16 mm,如果采用 1.5 W 作用 670 s,则可产生 3.6×3.1×2.8 cm 大小坏死区。

在超声引导下,将 1~8 根 19 号针插至病变最深处,针的数目取决于肿瘤大小,如瘤块小于 1 cm,插 1~2 根,如瘤块达 3 cm,则需插 8 根针。拔出管心针,插入光纤,并使其顶端超出针尖,直接暴露于肿瘤内。将光纤偶合上激光发生器。在持续超声监视下,分别对每组光纤慢慢加热至 2 W,500 s。如果肿瘤坏死不完全,则应重复加热。一般每个病灶需 1 000 J~3 400 J(平均 1 100 J),加热次数 1~8 次。

有人使用一种顶端散开的光纤,通过 18 号针插入肿瘤中心,同时在肿瘤边缘区使其温度达 65℃,持续 15 min。随着治疗的进行,超声下低回声区逐渐向高回声区过渡。

1989 年 Steger 等<sup>[71]</sup>首先应用 ILP 治疗 2 例转移性肝癌取得成功。后有两份应用 ILP 治疗转移性肝癌的报道:Amin 等<sup>[72]</sup>报告 27 例共 74 个肝转移灶,治疗后 85%(63/74)的病例出现 50%以上的坏死,54%的病例肿瘤全部坏死,预测生存率 1 年为 84%,2 年为 74%。Vogl 等<sup>[73]</sup>报告 22 例 33 个肝转移灶治疗结果,75%(25/33)的瘤块呈现 50%以上的坏死,48%(16/33)瘤块全部坏死。

Amin 等<sup>[74]</sup>比较了 ILP 和 PEIT 治疗结、直肠癌肝转移的结果。ILP 治疗的瘤块中 87%坏死 50%以上,52%的瘤块全部坏死;而 PEIT 效果差很多,无一例呈现全部坏死,近半数病例 CT 复查未见明显改变。而且,局部疼痛以 PEIT 最常见且严重。

据 Vogl 等<sup>[73]</sup>报道,2 cm 或小于 2 cm 的原发性肝细胞癌在 ILP 治疗后 48 h,69%(9/13)呈完全坏死,大于 2 cm 瘤块也有 35%(7/25)呈完全坏死;6 和 12 个月后,病变稳定或减少者,在病变小于或等于 2 cm 病例,分别占 69%和 44%,在病变大于 2 cm 的病例分别为 41%和 27%。

本方法副作用小<sup>[72]</sup>。一分报告 72 例患者共 130 个肝内病变,接受本治疗后无明显并发症发生。局部疼痛、暂时性体温升高、胸腔积液和无症状性包膜出血,偶可发生。

**高强度聚焦超声 (high intensity focused ultrasound, HIFU)**

HIFU 是将体外低能量超声聚焦在体内瘤灶处,通过焦点区高能量超声产生瞬态高温的热效应、空化效应和机械效应,导致组织凝固性坏死。目前仅我国有应用 HIFU 治疗肿瘤的报道。伍烽等应用重庆医科大学研制的 HIFU 设备,治疗 123 例 HCC,60%的肿瘤缩小,92%的病例 AFP 下降。但肋骨和气体对声波干扰较大,一次辐射仅能凝固点样大小的癌组织,因此对较大的癌灶会遗留病变。此外,呼吸运动等对治疗效果的影响亦有待解决<sup>[75]</sup>。

## 评 价

经皮消融为一些不能手术切除的肝癌患者提供了根治的可能性;经皮途径具有微创的优点,一般不会产生严重并发症,病人术后能快速康复。一个好的局部消融疗法应该是能有效地清除局部癌肿,对非肿瘤性肝组织无毒害,操作简便、安全。局部消融的目标是使肿瘤及其边缘的正常组织完全坏死<sup>[76]</sup>。在这些局部疗法中,PEIT、冷冻和射频是最为有效的。对于小于 5 cm 的肝癌,冷或热消融控制局部瘤块的效果优于 PEIT,总无瘤生存期与手术切除的效果相似;对靠近动脉主干或肠道的肿瘤,射频不适用,冷冻治疗和 PEIT 则较安全。对大于 5 cm 的肝癌,PEIT 和射频均不能有效清除肿瘤,而冷冻则为首选治疗方法。冷消融与其他局部治疗方法,尤其是 PEIT 的联合应用,在选择性病例可替代手术切除,达到改善无瘤生存的效果。

局部消融方法,如<sup>90</sup>钇微粒、间质激光凝固,目前尚难肯定其疗效,尤其前者,有放射性照射之虞。对于缺乏射频或冷冻设备的单位,局部注射酒精、热盐水、热蒸馏水甚至化疗药是可取的,顺铂/肾上腺素凝胶是目前认为最适于瘤内注射的药物。

如同手术切除一样,经皮局部消融疗法的主要问题是术后复发。复发可发生在原先肿瘤处、近旁或肝内其他部位。局部治疗时扩大消融的范围,有助于减少复发,但多数病例仍有复发。

## 参考文献

1. 徐克成. 原发性肝癌的现代治疗. 徐克成, 江石湖, 主编. 消化病现

- 代治疗. 上海: 上海科技教育出版社 2001.
2. Takayasu K, Okuda K. Imaging in Liver Disease. Oxford: Oxford University Press 1997;459-538.
  3. Okuda K. Intratumor ethanol injection. *J Surg Oncol Suppl* 1993;3: 97-99.
  4. Livraghi T, Bolondi L, Lazzaroni S, et al. Percutaneous ethanol injection in the treatment of hepatocellular carcinoma in cirrhosis. A study on 207 patients. *Cancer* 1992;69:925-929.
  5. Castells A, Bruix J, Bru C, et al. Treatment of small hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients; a cohort study comparing surgical resection and percutaneous ethanol injection. *Hepatology* 1993; 18: 1121-1126.
  6. Kotoh K, Sakai H, Sakamoto S, et al. The effect of percutaneous ethanol injection therapy on small solitary hepatocellular carcinoma is comparable to that of hepatectomy. *Am J Gastroenterol* 1994;89: 194-198.
  7. Sarin SK, Sreenivas DV, Saraya A, et al. Improved survival with percutaneous ethanol injection in patients with large hepatocellular carcinoma. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1994;6:999-1003.
  8. Bartolozzi C, Lencioni R, Caramella D, et al. Treatment of large HCC: transcatheter arterial chemoembolization combined with percutaneous ethanol injection versus repeated transcatheter arterial chemoembolization. *Radiology* 1995;197:812-818.
  9. Mathurin P, Rixe O, Carbonell N, et al. Review article: Overview of medical treatments in unresectable hepatocellular carcinoma—an impossible meta-analysis? *Ailment Pharmacol Ther* 1998;12: 111-126.
  10. Livraghi T, Giorgio A, Marin G, et al. Hepatocellular carcinoma and cirrhosis in 746 patients: long-term results of percutaneous ethanol injection. *Radiology* 1995;197:101-108.
  11. Brown KT, Brody LA. Percutaneous methods for ablation of hepatic neoplasms. In Blumgart LH, Fong Y, eds. *Surgery of the Liver and Biliary Tract*. London: WB Saunders Co 2000;1565-1576.
  12. De Sanctis JT, Goldberg SN, Mueller PR. Percutaneous treatment of hepatic neoplasms: A review of current techniques. *Cardiovasc Intervent Radiol* 1998;21:273-296.
  13. Ohnishi K, Ohya N, Ito S, et al. Small hepatocellular carcinoma: treatment with US-guided intratumoral injection of acetic acid. *Radiology* 1994;193:747-752.
  14. Ohnishi K, Yoshioka H, Ito S, et al. Prospective randomized controlled trial comparing percutaneous acetic acid injection and percutaneous ethanol injection for small hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1998;27:67-72.
  15. Liang HL, Yang CF, Pan HB, et al. Small hepatocellular carcinoma: safety and efficacy of single high-dose percutaneous acetic acid injection for treatment. *Radiology* 2000;214:769.
  16. Tian JH, Xu BX, Zhang JM, et al. Ultrasound-guided internal radiotherapy using yttrium-90-glass microspheres for liver malignancies. *J Nucl Med* 1996;37:958-963.
  17. Ho S, Lau WY, Leung WT. Comments on ultrasound-guided internal radiotherapy using yttrium-90 glass microspheres for liver malignancies. *J Nucl Med* 1997;38:1169-1170.
  18. Koutcher JA, Barnett K, Kornblith AB, et al. Relationship of changes in pH and energy status to hypoxic cell fraction and hyperthermia sensitivity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990;18:1429-1435.
  19. Honda N, Guo Q, Uchida H, et al. Percutaneous hot saline injection therapy for hepatic tumors—an alternative to percutaneous ethanol injection therapy. *Radiology* 1994;190:53-57.
  20. Yoon HK, Song HY, Sung KB, et al. Percutaneous hot saline injection therapy: effectiveness in large hepatocellular carcinoma. *J Vasc Interv Radiol* 1999;10:477-482.
  21. Huang JF, Kuang M, Lu MD, et al. Percutaneous hyperthermal distilled water injection therapy (PHDT) for liver cancer. *Asian J Surg* 1999;22:337-341.
  22. Oleson JR, Calderwood SK, Coughlin CT, et al. Biological and clinical aspects of hyperthermia in cancer therapy. *Am J Clin Oncol* 1988;11:368-380.
  23. Lu MD, Yin XY, Shen Q, et al. Intra-tumoral injection of boiling carboplatin (BCBP) solution for treatment of liver cancer in animal model. *Hepato-Gastroenterology* 2001;48:1328-1332.
  24. Hettinga JV, Lemstra W, De Vries EG, et al. Sensitization to cisplatin action by step-down heating in cDDP-sensitive and resistant cells. *Int J Cancer* 1995;61:722-726.
  25. Herbold M, Bown S, Mishra L, et al. Phase III trials of intratumoral cisplatin/epinephrine injectable gel for treatment of advanced solid tumors. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999;abstract 738.
  26. Leung TWT, Johnson PJ, Vogl TJ, et al. Percutaneous loco-regional therapy of unresectable hepatocellular carcinoma (HCC) with cisplatin / epinephrine (CDDP/EPI) injectable gel. *Proc ECCO II* 2001;abstract 87.
  27. Yu SCH, Leung TWT, Lau WY, et al. Direct injection of cisplatin/epinephrine injectable gel for the treatment of hepatocellular carcinoma [abstract]. *HPB* 2000;2:273.
  28. Mok TSK, Kanedal S, Lin XR, et al. Pharmacokinetic study of intralesional cisplatin for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2001;91:2369-2377.
  29. Dutta P, Montes M, Gage A. A large volume freezing in experimental hepatic cryosurgery. Avoidance of bleeding in hepatic freezing by an improvement in the technique. *Cryobiology* 1979;16:50-55.
  30. Ross WB, Horton M, Bertolino P, et al. Cryotherapy of liver tumours—a practical guide. *HPB Surg* 1995;8:167-173.
  31. Wren SM, Coburn MM, Tan M, et al. Is cryosurgical ablation appropriate for treating hepatocellular cancer. *Arch Surg* 1997; 132:599-604.
  32. Shafir M, Shapiro R, Sung M, et al. Cryoablation of unresectable malignant liver tumors. *Am J Surg* 1996;171:27-31.
  33. Bilchik AJ, Sarantou T, Wardlaw JC, et al. Cryosurgery causes a profound reduction in tumor markers in hepatoma and non-colorectal hepatic metastases. *Am Surg* 1997;63:796-800.
  34. Seifert JK, Morris DL. Indicators of recurrence following cryotherapy for hepatic metastases of colorectal cancer. *Br J Surg* 1999;86: 234-240.
  35. Wong WS, Patel SC, Cruz FS, et al. Cryosurgery as a treatment for advanced stage hepatocellular carcinoma. *Am Cancer Soc* 1998; 82:1268-1278.
  36. Joosten JJ, van Muijen GN, Wobbes T, et al. Cryosurgery of tumor

- tissue causes endotoxin tolerance through an inflammatory response. *Anticancer Res* 2003;23:427-432.
37. Mir LM, and Rubinski B. Treatment of cancer with cryochemotherapy. *Br J Cancer* 2002;86:1658-1660.
  38. Crew KA, Kuhn JA, McCarty TM, et al. Cryosurgical ablation of hepatic tumors. *Am J Surg* 1997;174:614-618.
  39. Lam CM, Yuen WK, Fan ST. Hepatic cryosurgery for recurrent hepatocellular carcinoma after hepatectomy: a preliminary report. *J Surg Oncol* 1998;68:104-106.
  40. Sheen AJ, Poston GJ, Sherlock DJ. Cryotherapeutic ablation of liver tumours. *Brit J Surg* 2002;89:1396-1401.
  41. Nakazaki H, Watanabe M, Hasebe Y, et al. Percutaneous cryosurgery for liver tumors. *Gan To Kagaku Ryoho* 2001;28:1599-1602.
  42. Zhou XD, Tang ZY, Yu YQ, et al. Clinical evaluation of cryosurgery in treatment of primary liver cancer. *Cancer* 1988;61:1899-1892.
  43. Zhou XD, Tang ZY, Yu YQ, et al. Clinical evaluation of cryosurgery in treatment of primary liver cancer: a report of 113 cases. *J Cancer Res Clin Oncol* 1993;120:100-102.
  44. Ruers TJ, Joosten J, Jager GJ, et al. Long-term results of treating hepatic colorectal metastases with cryosurgery. *Br J Surg* 2001;88:844-899.
  45. Seifert JK, Heintz A, Junginger T. Cryotherapy for primary and secondary liver tumour. *Zentralbl Chir* 2002;127:275-281.
  46. Xu KC, Niu LZ, He WB, et al. Percutaneous cryoablation in combination with ethanol injection for unresectable hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2003;9:2686-2689.
  47. Wong WS, Patel SC, Cruz FS, et al. Cryosurgery as a treatment for advanced stage hepatocellular carcinoma. *Am Cancer Soc* 1998;82:1268-1278.
  48. Clavien PA, kang KJ, Selzner N, et al. Cryosurgery after chemoembolization for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *J Gastrointest Surg* 2002;6:95-101.
  49. Lau WY, Leung TW, Yu SC, et al. Percutaneous local ablative therapy for hepatocellular carcinoma: a review and look into the future. *Ann Surg* 2003;237:171-179.
  50. Adam R, Majno P, Castaing D, et al. Treatment of irresectable liver tumors by percutaneous cryosurgery. *Br J Surg* 1998;85:1493-1494.
  51. Seifert JK, Morris DL. Indicators of recurrence following cryotherapy for hepatic metastases of colorectal cancer. *Br J Surg* 1999;86:234-240.
  52. Dwerryhouse SJ, Seifert JK, McCall JL, et al. Hepatic resection with cryotherapy to involved or inadequate resection margin (edge freeze) for metastases from colorectal cancer. *Br J Surg* 1998;85:185-187.
  53. Shafir M, Shapiro R, Sung M, et al. Cryoablation of unresectable malignant liver tumors. *Am J Surg* 1996;171:27-31.
  54. Rossi S, Fornari F, Buscarini L. Percutaneous ultrasound-guided radio-frequency electrocautery for the treatment of small hepatocellular carcinoma. *J Interv Radiol* 1993;8:97-103.
  55. Livraghi T, Goldberg SN, Lazzaroni S, et al. Small hepatocellular carcinoma: treatment with radio-frequency ablation versus ethanol injection. *Radiology* 1999;210:655-661.
  56. Keda M, Okada S, Ueno H, et al. Radiofrequency ablation and percutaneous ethanol injection in patients with small hepatocellular carcinoma: a comparative study. *Hpn H Clin Oncol* 2001;31:322-326.
  57. Curley SA, Lzzo F, Ellis LM, et al. Radio-frequency ablation of hepatocellular cancer in 110 patients with cirrhosis. *Ann Surgery* 2000;232:381-391.
  58. Shiina S, Teratani T, Obi S, et al. Prospective randomized controlled trial comparing percutaneous radio-frequency ablation and percutaneous ethanol injection therapy for small hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2000;118(suppl):959.
  59. Lencioni RA, Cioni D, Donati F, et al. Percutaneous treatment of small hepatocellular carcinoma in cirrhosis: radio-frequency thermal ablation vs ethanol injection—a prospective, randomized trial (final report). *Radiology* 1999;213(suppl):123.
  60. Olschewski M, Lencioni R, Allgaier H, et al. A randomized comparison of radiofrequency thermal ablation and percutaneous ethanol injection for the treatment of small hepatocellular carcinoma. *Pro Am Soc Clin Oncol* 2001; abstract 500.
  61. Rossi S, Buscarini E, Garbagnati F, et al. Percutaneous treatment of small hepatic tumors by expandable RF needle electrode. *Am J Roentgenol* 1998;170:1015-1022.
  62. Llovet JM, Vilana R, Bru C, et al. Increased risk of tumor seeding after percutaneous radiofrequency ablation for single hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2001;33:1124-1129.
  63. Bolondi L, Gaiani S, Celli N, et al. Tumor dissemination after radio-frequency ablation of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2003;34:608.
  64. Dong BW, Liang P, Yu XL, et al. Sonographically guided microwave coagulation treatment of liver cancer: an experimental and clinical study. *Am J Roentgenol* 1998;171:449-454.
  65. Seki T, Wakabayashi M, Nakagawa T, et al. Ultrasonically guided percutaneous microwave coagulation therapy for small hepatocellular carcinoma. *Cancer* 1994;74:817-825.
  66. Seki T, Wakabayashi M, Nakagawa T, et al. Percutaneous microwave coagulation therapy for patients with small hepatocellular carcinoma: comparison with percutaneous ethanol injection therapy. *Cancer* 1999;85:1694-1702.
  67. So K, Kioka K, Moriyoshi Y, et al. Percutaneous microwave coagulation therapy for hepatocellular carcinoma: Study on its therapeutic effect in surgical cases. *Nippon Shokakikyo Gakkai Zasshi* 1996;93:398-405. (in Japanese).
  68. Murakami R, Yoshimatsu S, Yamashita Y, et al. Treatment of hepatocellular carcinoma: value of percutaneous microwave coagulation. *AJR* 1995;164:1159-1164.
  69. Sato M, Watanabe Y, Kashu Y, et al. Sequential percutaneous microwave coagulation therapy for liver tumors. *Am J Surg* 1998;175:322-324.
  70. Lu MD, Chen JW, Xie XY, et al. Hepatocellular carcinoma: US-guided percutaneous microwave coagulation therapy. *Radiology* 2000;221:167-172.

71. Steger AD, Lees WR, Walmsley K, et al. Interstitial laser hyperthermia: a new approach to local destruction of tumors. Br Med J 1989;299:362-365.
72. Amin Z, Donald JJ, Masters A, et al. Hepatic metastases: interstitial laser photocoagulation with real-time US monitoring and dynamic CT evaluation of treatment. Radiology 1993;187:339-347.
73. Vogl TJ, Muller PK, Hammerstingl R, et al. Malignant liver tumors treated with MR imaging-guided laser-induced thermotherapy: Technique and prospective results. Radiology 1995;196:257-265.
74. Amin Z, Bown SG, Lees WR. Local treatment of colorectal liver metastases: a comparison of interstitial laser photocoagulation (ILP) and percutaneous alcohol injection (PAI). Clin Radiol 1993; 48:166-171.
75. 伍烽, 陈文直, 白晋, 等. 高强度超声治疗原发性肝癌的初步临床研究. 中华超声影像学杂志 1999;8:213-216.
76. Lau WY, Leung Thomas WT, Yu Simon CH, et al. Percutaneous local ablative therapy for hepatocellular carcinoma. Ann Surg 2003; 237:171-179.

(收稿日期:2003-09-13)

## ·短篇报道·

## 经内镜鼻饲管置入术及饮食护理

江 艳 施 宏 谢玲娟 刘莲卿

对各种原因导致进食障碍的恶性肿瘤患者,探讨其营养支持的经济有效方法,本文对 2001 年至 2003 年收治的 47 例进食困难患者,经内镜插入鼻饲管,并日常治疗护理,改善营养后继以相应治疗的效果进行分析总结。

## 一、资料和方法

## 1. 资料

47 例患者,男性 36 例,平均年龄 55.3 岁;女性 11 例,平均年龄 52.7 岁。均经病理证实为恶性肿瘤患者。其中食管癌 32 例,胃癌 8 例,鼻咽癌 1 例,下咽癌 1 例,肺癌 2 例,结肠癌 1 例,宫颈癌 2 例。鼻饲管采用美国 Wilson-Cook 公司生产的 NJFT-8 鼻饲管,管径 8 Fr。

## 2. 方法

## (1) 鼻饲管插入

患者术前常规予利多卡因胶浆口咽麻醉,取侧卧位,在电子胃镜直视下,经活检孔插入带导线鼻饲管,穿过病变部位,一般进入十二指肠,或术后输出袢,退镜,退出导丝。引导管从鼻腔插入,经口腔将鼻饲管改由鼻腔引出固定。

## (2) 术后护理

鼻饲管固定:鼻饲管固定于鼻旁。指导患者及家属注意固定,避免因误拔、恶心导致鼻饲管滑脱。

鼻饲饮食种类:流质灌注。常用营养品包括能全素、安素、牛奶制品等。

鼻饲进食量:液体量约 2 500 ml/d,保证热量每日 1 500 千卡以上。分次给予,每次 200~300 ml 左右。

鼻饲液速度、温度:进食前后均在管内注入少量温开水,观察患者反应,如无不适,再予鼻饲。进食后冲管可避免鼻饲管堵塞,保持鼻饲管相对清洁。鼻饲液过冷会刺激胃肠道引起腹泻,过热会引起食管、胃肠道黏膜灼伤,水温宜在

38~39℃左右。每次注入速度不宜过快,维持 100 ml/10 min 上下,可根据患者个体差异适当调节。

## (3) 拔管时机

患者梗阻缓解,恢复进食功能后即可拔管。

## 二、结果

47 例患者经鼻饲饮食后体重均有不同程度增加,体质明显恢复,能够耐受进一步化疗或手术治疗。

47 例患者基本按照本科要求护理鼻饲。仅 1 例患者发生鼻饲管堵塞。另 2 例因恶心呕出鼻饲管退至贲门口,以致重新置管。其余患者维持鼻饲直至拔管。

## 三、讨论

恶性肿瘤患者因食管梗阻、吞咽功能障碍等原因存在不同程度进食困难,导致营养不良、脱水、无法耐受后续治疗。胃肠外营养费用昂贵,许多患者不能承受长期静脉营养,最终放弃治疗。食管支架置入术、胃造瘘等手术虽可解决进食问题,但属有创性手术,存在一定并发症,尚不能广泛应用。本科自 1996 年起采用鼻饲饮食,解决进食困难,方法安全简便,易于接受。待进食困难解除,即可拔管,恢复正常饮食。目前 Wilson-Cook 制造的鼻饲管管径适中、质地柔软、组织相容性好,患者无明显刺激感,基本无并发症。只要合理护理,鼻饲液浓度恰当,一般无堵塞现象,鼻饲可维持较长时间,度过营养支持关,从而延长生存期。

## 参考文献

1. 王捷忠, 李云英. 鼻饲管营养法配合放射治疗重度梗阻食管疗效观察. 中华放射肿瘤学杂志 2003;12(1):39.
2. 张秀云, 及昕. 颌面外科舌癌术后与鼻饲管饱食护理探讨. 护士进修杂志 2002;17(17):548.

(收稿日期:2003-11-08)

作者单位:350014 福建省肿瘤医院内镜室